Chłoniaki u psów. Część I. Występowanie, objawy i etiologia

Justyna Sokołowska

z Zakładu Patologii Katedry Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Canine lymphomas. Part I. Epidemiology, clinical presentation and etiology

Sokołowska J. • Division of Pathology, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw Agriculture University.

Lymphoma is the most common malignancy of lymphoid system. Histopathologic features and biologic behavior of canine and human lymphomas are similar. Usually canine tumors progress at a rapid rate but respond well to chemiotherapy. Lymphomas invade various organs, occur in various age groups and breeds, although some predilections were noted. Recently, canine lymphomas have been widely investigated by veterinary pathologists. This review includes information on predilections, epidemiology, clinical and hematological presentation as well as hypotheses of canine lymphoma's etiology.

Keywords: dog, lymphoma, lymphoid system.

Znaczenie chorób nowotworowych u ludzi jest powszechnie znane, a prowadzone w tym zakresie badania są niezwykle intensywne. Zagadnieniu nowotworzenia u zwierząt poświęca się nieporównanie mniej uwagi, jednak zainteresowanie tym tematem stale rośnie. Zmusiły do tego straty ekonomiczne, jakie powstają z powodu chorób nowotworowych w hodowlach zwierząt oraz rosnące oczekiwania właścicieli, dotyczące nie tylko rozpoznania choroby, ale również, w miarę możliwości, jej skutecznego leczenia.

Ze względów ekonomicznych, choroby nowotworowe mają największe znaczenie u bydła i drobiu, jednak w codziennej praktyce lekarsko-weterynaryjnej problem ten dotyczy najczęściej psów i kotów. Wydaje się, że wzrastająca liczba stwierdzanych u zwierząt nowotworów jest związana z jednej strony ze zwiększoną wykrywalnością tych chorób, a z drugiej ze stale wzrastającą liczbą czynników karcynogennych w środowisku, zwłaszcza wielkomiejskim, na które są narażeni zarówno ludzie, jak i zwierzęta.

Nowotwory wywodzące się z tkanki krwiotwórczej, a przede wszystkim z układu chłonnego, choć nie należą do najczęściej stwierdzanych, zajmują ważne miejsce w onkologii weterynaryjnej, a w przypadku bydła i drobiu stanowią istotny problem epizootiologiczny.

U psów, spośród wszystkich nowotworów wywodzących się z tkanki krwiotwórczej, najczęściej stwierdzane są chłoniaki (1). Liczba rocznie notowanych przypadków wynosi 13–24 na 100 000 osobników (2, 3, 4) i jest wyższa niż u ludzi (2). Objawy kliniczne chłoniaków są bardzo nasilone, spontaniczna regresja następuje niezmiernie rzadko, a nieleczone psy przeżywają zwykle najwyżej kilka miesięcy (3, 4, 5). Jednocześnie są one jednymi z nowotworów najwrażliwszych na chemioterapię (1, 2, 6).

Istnieje wiele podobieństw między chłoniakami psów i ludzi. Oprócz spontaniczności występowania, wśród innych cech wspólnych podkreśla się znaczne podobieństwo morfologiczne, objawy kliniczne oraz reakcję na chemioterapię. Dlatego też chłoniak psa jest często postrzegany jako zwierzęcy model chłoniaka nieziarniczego (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) występującego u człowieka (2, 4, 5). Z tego powodu, jak też w wyniku zwiększających się wymagań właścicieli zwierząt odnośnie do leczenia, stał się on obiektem rosnącego zainteresowania wśród badaczy (4).

Pojęcie chłoniak złośliwy (*lymphoma malignum*) obejmuje rozrost nowotworowy wywodzący się z limfocytów (7). Termin ten obowiązuje bez względu na:

– umiejscowienie pierwotnego procesu nowotworowego, który może rozwinąć się w węzłach chłonnych, jak i poza nimi, np.: w śledzionie, grasicy, nieotorbionych grudkach chłonnych, a nawet w miejscach, gdzie fizjologicznie nie występują skupiska tkanki limfatycznej;
– antygenową przynależność komórek nowotworowych (do limfocytów linii B, T lub bez takiej przynależności – ani B, ani T).

Chłoniaki mogą objawiać się powiększeniem węzłów chłonnych lub obecnością zmian guzowatych w narządach, mogą przebiegać bez zmian we krwi i szpiku, z nieznacznymi zmianami lub z ewidentną białaczką. Granica pomiędzy tymi formami przebiegu choroby jest płynna i niekiedy ujmuje się je łącznie jako chłoniak/białaczka (*lymphoma/leukemia,* 7).

Podobnie jak inne nowotwory, chłoniaki charakteryzują się klonalnym (mono-, oligo-, rzadziej poliklonalnym) charakterem rozrostu, gdyż zmienione nowotworowo limfocyty pochodzą zazwyczaj z jednej lub kilku komórek zatrzymanych w pewnej fazie różnicowania (7) oraz monomorficznością, gdyż komórki te nie ulegają dalszym procesom limfoidalnego różnicowania. Monomorficzność dotyczy dominującego typu komórek w rozroście nowotworowym. Nie oznacza to jednak, że nie istnieją poszczególne komórki, które dzieląc się przechodzą kolejne stadia różnicowania, a tym samym różnią się morfologicznie od komórek dominujących w rozroście nowotworowym (8).

Morfologia chłoniaków zależy od stopnia zróżnicowania i stanu czynnościowego komórek limfoidalnych, jednak w związku z różnorodnością zjawisk zachodzących fizjologicznie w układzie limfatycznym, cechy morfologiczne i czynnościowe chłoniaków są znacznie bogatsze niż nowotworów innego pochodzenia. Chłoniaki, poza odmiennością morfologiczną, różnią się od innych nowotworów układowym (uogólnionym) charakterem wzrostu i większą tendencją do progresji złośliwości (7).

Chłoniaki stanowią niejednorodną grupę chorób, która skupia jednostki o różnej i nie zawsze poznanej etiologii, różnym podłożu genetycznym, rozmaitej charakterystyce epidemiologicznej i różnym przebiegu (7).

Czynniki predylekcyjne – rasa, wiek, płeć

Dane dotyczące chłoniaków u psów wskazują na istnienie predylekcji rasowych (3, 4). Jako rasy o zwiększonym ryzyku wymienia się boksery, bassety, bernardyny, teriery szkockie, airdale teriery i buldogi. Natomiast jamniki, szpice i cocker spaniele wydają się rasami o niskim ryzyku wystąpienia tego nowotworu (3, 4).

Sugeruje się również dziedziczne podłoże występowania chłoniaka u takich ras, jak bullmastiffy czy rottweilery (3, 4).

Jednak wyniki badań epidemiologicznych nie są zgodne. Odmienne rezultaty prezentowane są w pracach prowadzonych w krajach europejskich i USA. Różnice dotyczą nawet badań prowadzonych przez poszczególnych autorów na tym samym obszarze. Może to, przynajmniej częściowo, wynikać z różnic w częstości występowania poszczególnych ras psów w danym regionie.

Wśród badań przeprowadzonych w USA wyniki uzyskane przez Kellera i wsp. (9) wskazują na częstsze występowanie chło-

niaków u terierów szkockich, beagli, bokserów, briardów, bullmastiffów oraz irlandzkich spanieli wodnych, podczas gdy MacEven i wsp. (10) stwierdzili wysoki odsetek psów z chłoniakiem wśród mieszańców, owczarków niemieckich i pudli. Badania epidemiologiczne przeprowadzone w Holandii wskazują, że najwyższe ryzyko pojawienia się chłoniaka występuje u terierów szkockich, bokserów, rottweilerów, bouvierów i bernardynów (4), natomiast dane pochodzące z Wielkiej Brytanii wskazują na boksery, buldogi i bullmastiffy, jako na rasy o największym ryzyku (11).

Bardzo mało jest danych odnośnie do częstości występowania chłoniaków u psów w Polsce. Jagielski i wsp. (12) obserwowali, że chłoniaki dotyczą najczęściej mieszańców (23,8%), owczarków niemieckich (20,6%), rottweilerów (19%) oraz bokserów (9,5%) i dobermanów (7,9%), natomiast najwyższe ryzyko wystąpienia chłoniaków wśród badanych ras psów występuje u rottweilerów.

Podobne wyniki uzyskano w badaniach własnych (13), gdzie również najliczniej reprezentowane były mieszańce (24,4%) i owczarki niemieckie (15,5%), rzadziej natomiast boksery (8,9%), dobermany i sznaucery (po 6,7%) oraz rottweilery i dogue de Bordeaux (po 4,4%).

Wydaje się, że rasa psów może mieć nie tylko związek z ryzykiem zachorowania na chłoniaka, ale również determinować jego fenotyp. Wyniki pracy Lurie i wsp. (14) wskazują, że u bokserów znacząco częściej występują chłoniaki o fenotypie T niż B. W cytowanym opracowaniu jako materiał porównawczy wykorzystano chłoniaki pochodzące od rottweilerów i golden retrieverów. U badanych rottweilerów przeważały guzy o fenotypie B, podczas gdy u golden retrieverów chłoniaki o fenotypach B i T występowały z podobną częstością.

Chłoniaki mogą występować we wszystkich grupach wiekowych (3, 4), obserwowano je już u zwierząt w wieku 4 miesięcy (3), ale głównie dotyczą psów w wieku średnim (1, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 13).

Dane pochodzące z różnych prac na temat występowania chłoniaków u psów wskazują, że najczęściej chore osobniki mają od 2–3 do 13–14, a nawet 15 lat (1, 5, 6, 12, 13), a średnia wieku psów waha się od 6 do 9 lat (1, 2, 4, 5, 6, 12, 13). Nieliczne prace donoszą o chłoniakach u psów w wieku poniżej 2 lat (15).

Nie stwierdza się różnic w częstości występowania nowotworów układu limfatycznego u samców i samic (3, 4). Odsetek zwierząt obu płci jest zwykle zbliżony, chociaż zazwyczaj obserwuje się nieznaczną przewagę osobników płci żeńskiej (1, 4, 5, 6). Rzadziej spotyka się opracowania, w których, podobnie jak w badaniach własnych (13), w badanej populacji psów przeważają samce (8, 12, 15).

Czynniki ryzyka i etiologia chłoniaków

Chłoniaki są bardzo zróżnicowaną grupą nowotworów, również pod względem etiologii.

U ludzi wśród czynników ryzyka, zwiększających możliwość wystąpienia chłoniaka wymienia się obniżenie odporności, zarówno z przyczyn wrodzonych, środowiskowych, jak i jatrogennych. Częściej na chłoniaki zapadają chorzy z wrodzonymi defektami immunologicznymi, zakażeni HIV i biorcy przeszczepów (7, 16, 17). Wśród czynników środowiskowo-zawodowych, zwiększających ryzyko wystąpienia chłoniaka, wymienia się narażenie na herbicydy i substancje chemiczne w przemyśle farbiarskim (głównie rozpuszczalniki organiczne) oraz kosmetycznym (zwłaszcza farby do włosów; 7, 17, 18). Wykazano także rolę promieniowania jonizującego jako czynnika indukującego powstawanie białaczek (7).

U psów etiologia chłoniaków nie została jak dotąd wyjaśniona. Nie udowodniono wpływu karcynogenów na ich powstawanie. Niektórzy autorzy sugerowali związek pomiędzy stosowaniem herbicydów a powstaniem chłoniaka (19), lecz inni badacze tego nie potwierdzili (20, 21). Wydaje się jednak, że zamieszkiwanie obszarów przemysłowych i stosowanie przez właścicieli substancji chemicznych, zwłaszcza farb i rozpuszczalników, jest związane z wystąpieniem chłoniaka nieziarniczego u psów (20). Istnieją również dane wskazujące na związek między ekspozycją na promieniowanie elektromagnetyczne a pojawieniem się chłoniaka u tego gatunku (22).

U psów z chłoniakiem wykazano upośledzenie odpowiedzi immunologicznej, zarówno humoralnej, jak i komórkowej (23). Ten typ nowotworu stwierdzono też u znacznego odsetka psów z trombocytopenią tła immunologicznego (24). Jednak w żadnym z tych przypadków nie przeprowadzono analizy zależności przyczynowo-skutkowej pomiędzy występowaniem chorób tła immunologicznego i chłoniaka.

U ludzi w przypadku rozwijających się w żołądku pozawęzłowych chłoniaków strefy brzeżnej wywodzących się z tkanki limfatycznej związanej z błonami śluzowymi (MALT- mucosa-associated lymphatic tissue) czynnikiem etiologicznym jest *Helicobacter pylori*. Obserwacje kliniczne wskazują, że w pierwszej fazie rozwoju rozrost nowotworowy jest uzależniony od ciągłego pobudzenia antygenowego i na tym etapie skuteczne leczenie zakażenia *H. pylori* może doprowadzić do likwidacji nowotworu, natomiast w dalszych etapach tego procesu rozrost staje się autonomiczny (7, 25). U psów, pomimo stwierdzenia obecności bakterii z rodzaju *Helicobacter* w przewodzie pokarmowym, nie wykazano takich zależności.

W dalszym ciągu pozostaje kontrowersyjna rola wirusów w etiologii chłoniaków psów. Jak wiadomo z badań przeprowadzonych u ludzi, zakażenia wirusowe odgrywają rolę w etiologii niektórych typów chłoniaków. Dotychczas udowodniono udział HTLV-1 (human T-cell leukaemia virus type 1) i wirusa Epsteina-Barr (EBV – Epstein-Barr virus) w powstawaniu tych nowotworów. HTLV-1 jest związany z wystąpieniem chłoniaka/białaczki z komórek T dorosłych (adult T-cell lymphoma/leukemia – ATL), który występuje endemicznie w Japonii i w rejonie Morza Karaibskiego, podczas gdy nie spotyka się go w ogóle na pozostałych szerokościach geograficznych. Wykazano też związek między powstawaniem chłoniaków a zakażeniem EBV. Również w tym przypadku występuje zróżnicowanie pod względem szerokości geograficznej. W Afryce zakażenie EBV jest często związane z wystąpieniem chłoniaka Burkitta (Burkitt lymphoma – BL) w okolicy żuchwy i rzadko białaczką, podczas gdy we wschodniej Azji wirus ten wywołuje głównie chłoniaka nosowego z komórek T (nasal T cell lymphoma). W Europie i Ameryce Północnej zakażenie EBV jest związane głównie z mononukleozą, a tylko czasami z wystąpieniem chłoniaka Burkitta. W tym przypadku nowotwór zlokalizowany jest najczęściej w jamie brzusznej (okolica jelit biodrowego i ślepego) oraz gonadach, nerkach lub sutku i często przebiega z białaczkowym obrazem krwi (nie ma tu tak częstego związku występowania BL z zakażeniem EBV; 7, 25, 26).

U zwierząt wykazano związek pomiędzy występowaniem chłoniaków a zakażeniem retrowirusem (bydło, koty, kury, myszy). Zarówno u bydła, jak i u kotów, zakażenia odpowiednio: wirusem białaczki bydła (BLV) i wirusem białaczki kotow (FeLV), stanowią jedne z najbardziej rozpowszechnionych infekcji wirusowych, a co za tym idzie jeden z najważniejszych problemów zdrowotnych u tych zwierząt. U obu tych gatunków są również spotykane nowotwory układu chłonnego o charakterze spontanicznym, przy czym u bydła występuje ścisła korelacja między formą anatomiczną a cechami epidemiologicznymi choroby, niestwierdzana u innych gatunków (27).

Jeśli chodzi o psy, rola wirusów w etiologii chłoniaków pozostaje wciąż niewyjaśniona. Istnieje kilka doniesień o domniemanych zakażeniach retrowirusowych, wykazywanych pośrednio, metodą mikroskopii elektronowej lub przez stwierdzenie aktywności odwrotnej transkryptazy w supernatancie z hodowli komórek

chłoniaka (28, 29). Safran i wsp. (30) wykazali obecność retrowirusa w monocytach psów z chłoniakiem, jednak nie wyprowadzono tu linii komórkowych od chorych zwierząt, ani nie dokonano dalszej charakterystyki wirusa.

Ghernati i wsp. wyprowadzili od psa z zespołem Sezary'ego linię komórek T (31), produkującą retrowirusy, a ostatnio wyizolowali wiriony o morfologii retrowirusa typu C z komórek pochodzących od zwierzęcia z białaczką z dużych ziarnistych limfocytów (large granular leukemia – LGL; 32). Być może wspomniane wirusy są związane z patogenezą tych typów białaczki u psa. U ludzi znaczny odsetek białaczek z dużych ziarnistych limfocytów jest związany ze słabym odczynem serologicznym przeciw HTLV, co jak się przypuszcza może być wynikiem reakcji krzyżowej z nieznanym retrowirusem obecnym w LGL (33). Być może patogeneza tej jednostki chorobowej jest podobna u obu gatunków.

Niestety dotychczas nie wyjaśniono, czy retrowirusy wykrywane w przypadkach chłoniaków u psów są czynnikiem etiologicznym, a jeśli tak, to czy są one odpowiedzialne za powstanie, jak u ludzi, konkretnych jednostek chorobowych, czy też ich udział w patogenezie chłoniaków jest tak powszechny, jak u innych gatunków zwierząt.

Obecnie przyjmuje się, że u psów chłoniaki występują spontanicznie, w czym wykazują podobieństwo do swych ludzkich odpowiedników (1, 2, 4, 5).

Objawy kliniczne chłoniaków u psów

Objawy kliniczne chłoniaków u psów są bardzo zmienne i uzależnione m.in. od lokalizacji guza. Oprócz zmian stwierdzanych podczas badania klinicznego, a związanych bezpośrednio z rozrastającym się nowotworem obserwuje się również szereg zmian hematologicznych i biochemicznych.

Najczęstszym objawem chłoniaków u psów jest powiększenie jednego lub wielu węzłów chłonnych, często symetryczne (3, 4). Jednakże objaw ten nie jest patognomoniczny dla chłoniaka i może wystąpić również w przypadku rozrostu odczynowego pojawiającego się w przypadku wielu chorób, zarówno o podłożu zakaźnym, jak też niezakaźnym.

Węzły objęte rozrostem nowotworowym są niebolesne, o gładkiej powierzchni, miękkiej konsystencji, zwykle łatwo przesuwalne (3).

Ponieważ w przypadku chłoniaka, zwłaszcza w zaawansowanym stadium choroby, niemal wszystkie narządy mogą być objęte procesem nowotworowym, obserwowany obraz kliniczny jest bardzo różnorodny. Może pojawić się wiele nieswoistych objawów, takich jak: posmutnienie, wyniszczenie, brak apetytu, wymioty, biegunka, wodobrzusze, duszność, nadmierne pragnienie lub gorączka, których występowanie jest zmienne i uzależnione m.in. od umiejscowienia guza i obecności współtowarzyszących zespołów paraneoplastycznych (4, 34).

Zależnie od lokalizacji nowotworu rozróżnia się u psów kilka postaci anatomicznych chłoniaka. Najczęstszą z nich jest postać wieloogniskowa (uogólniona, multicentryczna), objawiająca się powiększeniem wszystkich dostępnych do badania węzłów chłonnych oraz śledziony, wątroby, jak również zmianami w szpiku kostnym. Rzadsze są postacie jelitowe, śródpiersiowa i/lub grasicza (3, 4). W pierwszej z nich choroba może obejmować ścianę jelit, węzły chłonne krezkowe, wątrobę i śledzionę, a psy są zazwyczaj kierowane na konsultację z powodu nieswoistych objawów żołądkowo-jelitowych, takich jak wymioty, biegunka, obecność krwi w kale i spadek masy ciała. W postaci śródpiersiowej i/lub grasiczej stwierdza się powiększenie przednich węzłów chłonnych śródpiersiowych i/lub grasicy oraz duszność, kaszel, nietolerancję wysiłkową i zwracanie treści pokarmowej (4).

Rzadziej stwierdza się postać skórną, w której nowotwór przybiera formę uogólnioną lub ogniskową. Zmiany nowotworowe mają postać guzków, tarczek, owrzodzeń, erytrodermii lub złuszczającego zapalenia skóry. Często występuje świąd. W przypadku zajęcia błon śluzowych jamy ustnej obserwuje się guzki rumieniowate i tarczki. Ta postać chłoniaka może pojawić się jako pierwotny nowotwór skóry lub jako wynik przerzutów (3, 4, 35, 36).

Dużo rzadziej od omówionych postaci anatomicznych stwierdza się przypadki chłoniaków pozawęzłowych, m.in. w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, oka czy nerek (3, 4).

Opierając się na cechach klinicznych WHO opracowało system określający stopień zaawansowania klinicznego chłoniaka. Istnieją osobne systemy oceny stadiów klinicznych chłoniaka dla ludzi (7, 37) i psów (38).

Należy tu podkreślić, że ogromna większość psów trafiających do klinik jest już w zaawansowanym, III, IV lub V stadium klinicznym choroby (1, 2, 4, 6, 8, 12, 15). Prawdopodobnie wczesne stadia, I i II, są nierozpoznane przez wielu właścicieli (2).

Zmiany hematologiczne i biochemiczne

Objawem powszechnie kojarzonym z nowotworami układu limfatycznego jest limfocytoza we krwi obwodowej. Jednakże nie jest to stała cecha, gdyż występuje u 18,3–20,8% psów z chłoniakiem, zaś limfopenia z podobną lub nawet wyższą częstością (21,7–25,0%; 3, 4).

Dane dotyczące częstości występowania objawów białaczki u psów z chłoniakiem nie są zgodne i wahają się od braku lub bardzo nielicznych przypadków białaczki (3, 39) do jej występowania u ponad 50% badanych zwierząt (4).

Białaczkowy obraz krwi jest związany z obecnością nacieków nowotworowych w szpiku i występuje on często w przypadku nowotworów wywodzących się z komórek prekursorowych (prekursorowa limfoblastyczna białaczka/chłoniak z komórek B lub T). Natomiast nowotwory wywodzące się z komórek, poczynając od limfocyta dziewiczego, są zwykle od początku zlokalizowane w węzłach chłonnych (chłoniaki), jednakże wskutek ich progresji może wtórnie dojść do zajęcia procesem nowotworowym szpiku i pojawienia się białaczki jako objawu najwyższego stopnia zaawansowania choroby. Procesami będącymi niejako na pograniczu tych dwóch typów rozrostu, a zatem mogącymi przybierać z podobną częstością postać zarówno białaczki, jak i chłoniaka, są nowotwory wywodzące się z dojrzałych limfocytów (przewlekła białaczka limfatyczna/chłoniak limfocytarny z komórek B lub T).

Wśród innych zmian hematologicznych wymienia się niedokrwistość, która może mieć tło immunologiczne, a także wynikać z obecności nacieku nowotworowego w szpiku kostnym i zaburzeń erytropoezy (3, 4). Opisuje się ją u około jednej trzeciej zwierząt z chłoniakiem (3). W znacznej części przypadków (25–40%) wykazywana jest neutrofilia (3, 4), natomiast leukopenia obserwowana jest rzadko (9,3–12,5%; 4). Trombocytopenia, prawdopodobnie również tła immunologicznego (4), jest stwierdzana u mniej niż 50% psów (3, 4).

Spośród zmian biochemicznych surowicy u psów z chłoniakiem najczęściej spotykana jest hiperkalcemia. Obserwuje się ją u 10–40% psów, z których u większości stwierdzono chłoniaka z komórek T. Jest ona wynikiem sekrecji przez komórki guza peptydów podobnych do parathormonu (parathormon-like peptide). Następstwa kliniczne hiperkalcemi obejmują wzmożone pragnienie, wielomocz oraz zmniejszenie filtracji kłębuszkowej, objawiające się podwyższeniem stężenia mocznika i kreatyniny we krwi oraz brakiem apetytu i wymiotami (3, 4, 34).

Rzadszym objawem zespołu paraneoplastycznego są m.in. mono- lub poliklonalne gammapatie, które mogą być obecne również w przypadku chłoniaków bez różnicowania plazmocytarnego (4, 34).

Chłoniaki to bardzo zróżnicowana grupa nowotworów, zarówno pod względem etio-

logii, objawów klinicznych, czy agresywności przebiegu. Nowotwory te różnią się również miedzy sobą pod względem morfologicznym. Morfologia komórek chłoniaka, w połączeniu m.in. z informacjami dotyczącymi ich fenotypu leży u podstaw ich klasyfikacji. Na przestrzeni lat pojawiały się różne systemy klasyfikacyjne chłoniaków u ludzi. Niektóre z nich zostały zaadaptowane do celów weterynaryjnych. Klasyfikacjom chłoniaków u ludzi i u psów oraz różnicom i podobieństwom pomiędzy chłoniakami u tych dwóch gatunków będzie poświęcona kolejna część opracowania.

Piśmiennictwo

1. Vail D.M., Kisseberth W.C., Obradovich J.E., Moore F.M., London C.A., MacEwen E.G., Ritter M.A.: Assessment of potential doubling time (Tpot), argyrophilic nucleolar organizer regions (AgNOR), and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) as predictors of therapy response in canine non-Hodgkin's lymphoma. *Exp. Hematol.* 1996, **24**, 807–815.
2. Greenlee P.G., Filippa D.A., Quimby F.W., Patnaik A.K., Calvano S.E., Matus R.E., Kimmel M., Hurvitz A.I., Lieberman P.H.: Lymphomas in dogs. A morphologic, immunologic, and clinical study. *Cancer* 1990, **66**, 480–490.
3. Jacobs R.M., Messick J.B., Valli V.E.: Tumors of the hemolymphatic system. W: Meuten D.J. (edit.): *Tumors in Domestic Animals*, 4th ed., Iowa State Press, Ames 2002, s. 119–144.
4. Teske E.: Canine malignant lymphoma: a review and comparison with human non-Hodgkin's lymphoma. *Vet. Q.* 1994, **16**, 209–219.
5. Teske E., Wisman P., Moore P.F., van Heerde P.: Histologic classification and immunophenotyping of canine non-Hodgkin's lymphomas: unexpected high frequency of T cell lymphomas with B cell morphology. *Exp. Hematol.* 1994, **22**, 1179–1187.
6. Teske E., van Heerde P., Rutteman G.R., Kurzman I.D., Moore P.F., MacEwen E.G.: Prognostic factors for treatment of malignant lymphoma in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1994, **205**, 1722–1728.
7. Mioduszewska O.: Patologia chłoniaków i ziarnicy złośliwej. *Pol. J. Pathol.* 1998, supp. 49.
8. Parodi A.L., Dargent F., Crespeau F.J.: Histological classification of canine malignant lymphomas. *J. Vet. Med. A* 1988, **35**, 178–192.
9. Keller E.T., MacEwen E.G., Rosenthal R.C., Helfand S.C., Fox L.E.: Evaluation of prognostic factors and sequential combination chemotherapy with doxorubicin for canine lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.* 1993, **7**, 289–295.
10. MacEwen E.G., Hayes A.A., Matus R.E., Kurzman I.: Evaluation of some prognostic factors for advanced multicentric lymphosarcoma in the dog: 147 cases (1978-1981). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1987, **190**, 564–568.
11. Edwards D.S., Henley W.E., Harding E.F., Dobson J.M., Wood J.L.N.: Breed incidence of lymphoma in a UK population of insured dogs. *Vet. Comp. Oncology* 2003, **1**, 200–206.
12. Jagielski D., Lechowski R., Hoffmann-Jagielska M., Winiarczyk S.: A retrospective study of the incidence and prognostic factors of multicentric lymphoma in dogs (1998–2000). *J. Vet. Med.* 2002, **49**, 419–424.
13. Sokołowska J.: Patomorfologia chłoniaków u psów. Rozprawa doktorska, Warszawa 2004.
14. Lurie D.M., Lucroy M.D., Griffey S.M., Simonson E., Madewell B.R.: T-cell-derived malignant lymphoma in the boxer breed. *Vet. Comp. Oncology* 2004, **2**, 171–175.
15. Ponce F., Magnol J.P., Ledieu D., Marchal T., Turinelli V., Chalvet-Monfray K., Fournel-Fleury C.: Prognostic significance of morphological subtypes in canine malignant lymphomas during chemotherapy. *Vet. J.* 2004, **167**, 158–166.
16. Levine A.M.: AIDS-associated malignant lymphoma. *Med. Clin. North Am.* 1992, **76**, 253–268.
17. Pieńkowska-Grela B.: Badania cytogenetyczne w diagnostyce chłoniaków B-komórkowych. *Post. Biol. Kom.* 2002, **29**, 3–13.
18. Hardell L., Eriksson M., Lenner P., Lundgren E.: Malignant lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids: a case-control study. *Br. J. Cancer* 1981, **43**, 169–176.
19. Hayes H.M., Tarone R.E., Cantor K.P., Jessen C.R., McCurnin D.M., Richardson R.C.: Case-control study of canine malignant lymphoma: positive association with dog owner's use of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid herbicides. *J. Natl. Cancer Inst.* 1991, **83**, 1226–1231.
20. Gavazza A., Presciuttini S., Barale R., Lubas G., Gugliucci B.: Association between canine malignant lymphoma, living in industrial areas, and use of chemicals by dog owners. *J. Vet. Intern. Med.* 2001, **15**, 190–195.
21. Kaneene J.B., Miller R.: Re-analysis of 2,4-D use and the occurrence of canine malignant lymphoma. *Vet. Hum. Toxicol.* 1999, **41**, 164–170.
22. Reif J.S., Lower K.S., Ogilvie G.K.: Residential exposure to magnetic fields and risk of canine lymphoma. *Am. J. Epidemiol.* 1995, **141**, 352–359.
23. Owen L.N., Bostock D.E., Halliwell R.E.W.: Cell-mediated and humoral immunity in dogs with spontaneous lymphosarcoma. *Eur. J. Cancer* 1975, **11**, 187–191.
24. Keller E.T.: Immune-mediated disease as a risk factor for canine lymphoma. *Cancer* 1992, **70**, 2334–2337.
25. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.M. (edit.): *World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* IARC Press Lyon 2001.
26. Rożynkowa D., Rupniewska Z.M.: Wieloetapowa parogeneza chłoniaków. *Post. Biol. Kom.* 1989, **16**, 225–267.
27. Moulton J.E., Harvey J.W.: Tumors of the lymphoid and hematopoietic tissues. W: Moulton J.E. (edit.): *Tumors in Domestic Animals*. 3th ed., University of California Press 1990, s. 231–307.
28. Onions D.: RNA-dependent DNA polymerase activity in canine lymphosarcoma. *Eur. J. Cancer* 1980, **16**, 345–350.
29. Tomley F.M., Armstrong S.J., Mahy B.W.J., Owen L.N.: Reverse transcriptase activity and particles of retroviral density in cultured canine lymphosarcoma supernatants. *Br. J. Cancer* 1983, **47**, 277–284.
30. Safran N., Perk K., Eyal O., Dahlberg J.E.: Isolation and preliminary characterisation of a novel retrovirus isolated from a leukaemic dog. *Res. Vet. Sci.* 1992, **52**, 250–255.
31. Ghernati I., Auger C., Chabanne L., Corbin A., Bonnefont C., Magnol J.P., Fournel C., Rivoire A., Monier J.C., Rigal D.: Characterization of a canine long-term T cell line (DLC 01) established from a dog with Sezary syndrome and producing retroviral particles. *Leukemia* 1999, **13**, 1281–1290.
32. Ghernati I., Corbin A., Chabanne L., Auger C., Magnol J.P., Fournel C., Monier J.C., Darlix J.L., Rigal D.: Canine large granular lymphocyte leukemia and its derived cell line produce infectious retroviral particles. *Vet. Pathol.* 2000, **37**, 310–317.
33. Loughran T.P. Jr, Hadlock K.G., Perzova R., Gentile T.C., Yang Q., Foung S.K., Poiesz B.J.: Epitope mapping of HTLV envelope seroreactivity in LGL leukaemia. *Br. J. Haematol.* 1998, **101**, 318–324.
34. Weller R.E.: Paraneoplastic disorders in dogs with hematopoietic tumors. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1985, **15**, 805–816.
35. Moore P.F., Olivry T., Naydan D.: Canine cutaneous epitheliotropic lymphoma (mycosis fungoides) is a proliferative disorder of CD8+ T cells. *Am. J. Pathol.* 1994, **144**, 421–429.
36. Thrall M.A., Macy D.W., Snyder S.P., Hall R.L.: Cutaneous lymphosarcoma and leukemia in a dog resembling Sezary syndrome in man. *Vet. Pathol.* 1984, **21**, 182–186.
37. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K., Smithers D.W., Tubiana M.: Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971, **31**, 1860–1861.
38. Owen L.N. (edit.): *TNM Classification of Tumors in Domestic Animals.* World Health Organization, Geneva 1980, s. 46–47.
39. Raskin R.E., Krehbiel J.D.: Prevalence of leukemic blood and bone marrow in dogs with multicentric lymphoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1989, **194**, 1427–1429.

Dr J. Sokołowska, Zakład Patologii, Katedra Nauk Klinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159 C, 43-976 Warszawa,
e-mail: justynasok@interia.pl